

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001167

International filing date: 04 February 2005 (04.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 029 611.1
Filing date: 09 June 2004 (09.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 27 April 2005 (27.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

10 2004 029 611.1

Anmeldetag:

09. Juni 2004

Anmelder/Inhaber:

Restate Patent AG, Baar/CH

Erstanmelder: Restate Treuhand & Immobilien AG,
Baar/CH

Bezeichnung:

Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von
einem Körpermedium durchströmtes Gefäß

Priorität:

06. Februar 2004 DE 10 2004 006 745.7

IPC:

A 61 F, A 61 M, A 61 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. April 2005

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Stenschus

Berlin, 9. Juni 2004
Unser Zeichen: RB 1019-02DE JAN/kli
Durchwahl: 030/841 887 23

Anmelder/Inhaber: RESTATE TREUHAND & IMMOBILIEN AG
Amtsaktenzeichen: Neuanmeldung

Restate Treuhand & Immobilien AG
Zugerstraße 50, CH-6340 Baar

Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium
durchströmtes Gefäß

Die Erfindung betrifft ein Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in
ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß sowie Verwendun-
gen eines derartigen Implantats.

- 5 Seit Jahrtausenden versucht der Mensch durch gezielte Verabreichung
pharmazeutisch wirksamer Substanzen den Heilungsverlaufes patholo-
gischer Vorgänge und Zustände zu beschleunigen bzw. die mit der
Krankheit verbundene Symptomatik zu mindern. Neben der Auswahl
und Suche nach geeigneten Wirkstoffen, liegt ein Problem darin, den
10 Wirkstoff an dem gewünschten Behandlungsort zur Verfügung zu stel-
len. Um die häufig mit der Verabreichung einhergehenden Nebenwir-
kungen gering zu halten, sollte die Freisetzung des Wirkstoffs möglichst

nur auf den Ort der Behandlung beschränkt sein. Weiterhin ist es zur Optimierung der Wirkung oftmals notwendig eine Dosierung möglichst genau einzuhalten, d. h. die Wirkstoffkonzentration über einen vorgebaren Zeitraum am Behandlungsort in bestimmten Bereichsgrenzen zu halten. Herkömmlicherweise werden Wirkstoffe oral, subkutan, intravenös oder rektal appliziert. Gerade bei lokalen Erkrankungen, wie z. B. Tumoren, führt die konventionelle systemische Medikamentengabe zu erheblichen Komplikationen.

Seit einigen Jahren bestehen daher vermehrt Bestrebungen, den Wirkstoff gezielter in den Körper des zu behandelnden Patienten einzubringen. Für eine lediglich lokale Behandlung von einem Implantat aus, d.h. Elution eines Wirkstoffes im wesentlichen nur in das das Implantat unmittelbar umgebende Gewebe, hat sich der Begriff 'Local Drug Delivery' (LDD) etabliert. Der Behandlungsort, an dem der Wirkstoff seine pharmakologische Wirkung entfalten soll, grenzt demnach unmittelbar an den Implantationsort.

Ein wichtiger Anwendungsbereich für LDD-Systeme liegt beispielsweise in der Verbesserung der Biokompatibilität von Permanentimplantaten, wie Stents, Herzschrittmachern oder orthopädischen Prothesen. Hier sollen insbesondere die durch Anwesenheit des Implantats und durch die Implantation verursachten Komplikationen gemindert bzw. vermieden werden.

Eine von LDD-Systemen im vorgenannten Sinne abweichende Wirkstoffdarreichung - der auch die vorliegende Erfindung zuzuordnen ist - liegt der Gedanke zugrunde, Implantationsort und Behandlungsort räumlich stärker voneinander zutrennen. Mit anderen Worten, der am Implantat freigesetzte Wirkstoff soll nicht unmittelbar (lokal) wirken, sondern nach Transport im Körper erst in einer davon räumlich entfernt liegenden Gewebsregion seine Wirkung entfalten. Für diese Art der regionalen

Wirkstoffdarreichung wird im folgenden der Begriff 'Regional Drug Delivery' - oder kurz RDD - verwendet.

Bei bestimmten Krankheitsbildern, z.B. lokal begrenzten Tumoren, bietet
5 sich eine Wirkstoffdarreichung über das vaskuläre System des zu behandelnden Gewebes an. Dazu ist es notwendig, das Implantat in ein dem Behandlungsort vorgelagertes Gefäß einzubringen. Ein Ansatz beim Stand der Technik besteht beispielsweise darin, eine polymere Matrix, die den Wirkstoff enthält, in das Gefäß zu injizieren. Die Matrix ist
10 dabei derart beschaffen, dass sie sich unmittelbar nach Injektion zu einem zähen Film wandelt, der an den Gefäßwänden haftet. Dieser den Wirkstoff enthaltende Film zersetzt sich allmählich, wobei der Wirkstoff freigesetzt wird. Es ist allerdings in der Praxis sehr schwierig, eine derart punktgenaue Injektion in das betreffende Gefäß zu erreichen. Weiterhin
15 kommt es in jedem Fall zu einer Verletzung der Gefäßwand, was zum Beispiel durch Thrombusbildung zu weiteren Komplikationen führen kann. Schließlich hängt eine Dosierung auch von der Dicke des Films ab, d. h. es ist nur schwer vorhersagbar, welche Freisetzungsscharakteristik tatsächlich besteht.

20 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Implantat für die Freisetzung eines Wirkstoffs in einem von einem Körpermedium durchströmten Gefäß bereitzustellen.

25 Diese Aufgabe wird durch das Implantat mit den in dem Anspruch 1 genannten Merkmalen gelöst. Das Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in einem von einem Körpermedium durchströmten Gefäß zeichnet sich dadurch aus, dass es einen Grundkörper umfasst, der aus einem biodegradierbaren Material als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs
30 besteht und der von dem Körpermedium innen und/oder außen umströmt wird. Mit anderen Worten, das Körpermedium, insbesondere Blut, strömt weitestgehend ungehindert durch bzw. um das Implantat nach dessen Implantation. Der Grundkörper des Implantats dient als Träger

für den Wirkstoff, der zumindest weitestgehend in das vorbeiströmende Körpermedium eluiert und an einen nachgeordneten Behandlungsort verbracht wird. Der Grundkörper des Implantats wird im Laufe der Zeit abgebaut.

5

Das Implantat eignet sich demnach besonders für die Zwecke der regionalen Wirkstoffdarreichung (RDD), insbesondere zur Behandlung von Tumoren. Daher werden diese Verwendungen des Implantats gesondert beansprucht.

10

Unter Gefäß im Sinne der Erfindung wird die Gesamtheit der arteriellen und venösen Blutgefäße einschließlich der Gefäße der Endstrombahn (i. w. S. auch der Lymphgefäße), die zusammen mit dem Herzen eine funktionelle Einheit bilden, verstanden.

15

Unter Grundkörper im erfindungsgemäßen Sinne wird eine Struktur des Implantats verstanden, die vor Beginn der Biodegradation die mechanische Integrität des Implantats gewährleistet und die als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs oder einer den Wirkstoff beinhaltenden Matrix dient.

20

Strömt das Körpermedium nur durch den Grundkörper, so ist dieser vorzugsweise als rohrförmiger, an seinen Endseiten offener Grundkörper ausgebildet, der (im implantierten Zustand) mit seiner Außenseite an der Gefäßwand anliegt. Aufgrund der an den Gefäßquerschnitt angepassten Formgebung werden Turbulenzen im Körpermedium weitgehend unterdrückt oder zumindest gemindert, so dass sich diese Implantatsvariante insbesondere für Gefäße mit einem hohen Volumenstrom an Körpermedium eignet.

25

30

Nach einer zweiten Variante des erfindungsgemäßen Implantats strömt das Körpermedium sowohl innen als auch außen durch bzw. um den Grundkörper. Der Grundkörper kann dazu als Hohlkörper ausgelegt

sein, der in Strömungsrichtung ausgerichtete Ein- und Auslässe aufweist. Diese für das Körpermedium unmittelbar oder kurz nach Implantation zugänglichen Hohlkörper können insbesondere rohrförmig, zylindrisch oder kugelförmig ausgestaltet sein. Zur Sicherung der relativen Lage des Implantats im Körper sind zumindest weitgehend biodegradierbare Ankerelemente vorhanden, die sich vom Grundkörper ausgehend bis zur Gefäßwand erstrecken und dort der Verankerung dienen.

Die Ankerelemente können beispielsweise eine zacken-, haken- oder schuppenförmige Kontur besitzen. Die Ankerelemente sind so auszulegen, dass sie eine Verankerung des Implantats zumindest über den Freisetzungszeitraum für 90 Gew.%, insbesondere 95 Gew.% des Wirkstoffs sicherstellen. Der Einsatz von Ankerelementen verringert die Kontaktfläche zwischen dem Implantat und der Gefäßwand, so dass der Bereich einer möglichen Endotheliasierung ebenfalls begrenzt wird. Eine konkrete Ausgestaltung der Ankerelemente hängt u.a. von den am Implantationsort herrschenden Strömungsverhältnissen, dem Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs und der Degradationscharakteristik des Grundkörpers ab, so dass eine individuelle Adaption des Implantats an die jeweilige Applikation zu erfolgen hat. Der Fachmann wird dabei zur Umsetzung dieses Ziels den allgemeinen Erkenntnissen

- zur Rheologie von Körpergefäßen,
- zur Beeinflussung des Degradationsverhalten der biodegradierbaren Materialien durch stoffliche Modifikation oder Legierungswahl, inklusive deren Verarbeitung und Beschichtung sowie
- zur Beeinflussung des Freisetzungsverhaltens von Wirkstoffen in Abhängigkeit seiner Modifikation oder Einbindung in eine Matrix

Folge leisten können. Aus fertigungstechnischen Gründen sind die Ankerelemente vorzugsweise aus demselben biodegradierbaren Material geformt und mit dem Grundkörper einteilig verbunden.

- 5 Eine dritte Variante des erfindungsgemäßen Implantats sieht vor, dass der Grundkörper nur von dem Körpermedium umströmt wird. Mit anderen Worten, der Grundkörper zeigt eine geschlossene Struktur, bei der nur die Außenwandungen des Grundkörpers mit dem Körpermedium in Kontakt treten. Der Grundkörper ist entweder kompakt ausgebildet oder
- 10 die bei hohlen Grundkörpern vorhandenen Innenwandungen des Grundkörpers werden erst durch Biodegradation zugänglich. Denkbar sind insbesondere Grundkörper mit netzartigen, kegelförmigen oder lamellenförmigen Grundmuster. Die Grundkörper dieser Implantatsvariante können wiederum mit Hilfe der zuvor beschriebenen Ankerelemente im Gefäß fixiert werden.
- 15

- Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht der Grundkörper des Implantats, zumindest bereichsweise, aus einer biodegradierbaren Magnesium-, Eisen- oder Wolframlegierung. In diesen
- 20 Legierungen hat das namensgebende Element jeweils mindestens einen Anteil an der Legierung von 50 Gew.%, insbesondere 70 Gew.%, besonders bevorzugt 80 Gew.%. Besonders bevorzugt sind ferner Magnesiumlegierungen vom Typ WE, insbesondere WE43, bei denen Selten-erdmetalle und Yttrium der Legierung zugesetzt sind. Die genannten
- 25 Legierungen lassen sich technisch gut verarbeiten, haben für die Realisation der erfindungsgemäßen Implantate besonders geeignete mechanische Werkstoffeigenschaften und zeigen ein günstiges Abbauverhalten im lebenden Organismus. Gerade bei den Magnesiumlegierungen scheint zudem ein positiver physiologischer Effekt bei der Biodegradation des Grundkörpers auf das umgebende Gewebe aufzutreten.
- 30

Ferner sind Magnesiumlegierungen, die einen Gehalt von 1 und 30 Gew.% Lithium enthalten, wegen ihrer zu erwartenden hohen Biokompa-

tibilität bevorzugt. Weiterhin sind Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,1 Gew.% bis 10 Gew.% Aluminium sowie Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,01 Gew.% bis 2 Gew.% Zirkonium wegen ihrer verarbeitungstechnischen, mechanischen und abbaurelevanten Eigenschaften besonders bevorzugt. Die genannten Bestandteile der
5 Magnesiumlegierung - nämlich Seltenerdmetalle (E), Yttrium (W), Lithium (L), Aluminium (A) und Zirkonium (K) - können in beliebiger Kombination Bestandteil der Legierung sein, wobei in Klammern die normierten Kurzbezeichnung der Legierungsbestandteile nach ASTM angegeben sind. So können beispielsweise Legierungszusammensetzungen
10 folgenden Typs verwendet werden: LWE, AL, LAE und LE, wobei die Letternfolge je nach verwendeter Legierungszusammensetzung auch permutiert sein kann. Die Magnesiumlegierung enthält demnach vorzugsweise ein oder mehrere Legierungsbestandteile aus der Gruppe
15 Seltenerdmetalle, Yttrium, Lithium, Aluminium und Zirkonium.

Der Grundkörper des Implantats wird ferner vorzugsweise derart ausgestaltet, dass er einen ersten, nicht-expandierten Zustand und einen zweiten, expandierten Zustand einnehmen kann. Zur Realisation derartiger
20 Strukturen kann auf die zahlreichen bekannten Designs von Stents zurückgegriffen werden. Anzumerken ist jedoch, dass das erfindungsgemäße Implantat dieser Variante im Gegensatz zu Stents keinerlei Stützfunktion für die Gefäßwand auszuüben braucht bzw. soll. Es muss lediglich sichergestellt sein, dass sich das Implantat in dem Gefäß verankert, d. h. nicht durch den stetigen Strom des Körpermediums mitgerissen wird. Vom Design bestehen daher größere Freiheiten als bei
25 Implantaten mit Stützfunktion. Ist beispielsweise der Wirkstoff Bestandteil einer den Grundkörper bedeckenden Beschichtung, so sollten die dem Körpermedium zugewandten Teilbereiche des Grundkörpers möglichst großflächig ausgelegt und vom Wirkstoff bedeckt sein. Eine Endothelialisierung, d.h. ein Einwachsen des Implantats kann in soweit toleriert werden, als dass die Elution des Wirkstoffs nicht beeinträchtigt wird.
30 Gegebenenfalls muss z. B. durch bestimmte Oberflächenstrukturen auf

der luminalen Seite des Implantats oder Beschichtung mit dem Prozess des Einwachsens entgegenwirkenden Substanzen gegengesteuert werden.

- 5 Vorzugsweise ist das erfindungsgemäße Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß wie folgt beschaffen:

- 10
- Der Grundkörper weist an seinen dem Gefäß zugewandten Seiten zumindest bereichsweise eine Beschichtung auf, die den Wirkstoff enthält,
 - der Grundkörper weist ein oder mehrere Kavitäten auf, die den Wirkstoff enthalten und/oder
 - 15 - der Grundkörper weist ein oder mehrere Hohlkörper auf, die den Wirkstoff enthalten.

20 Eine erste Variante sieht demnach vor, dass der Grundkörper zumindest teilweise mit dem Wirkstoff beschichtet ist. Die Beschichtung kann dabei aus dem Wirkstoff selbst, aber auch aus einer den Wirkstoff enthaltenen, biodegradierbaren Matrix bestehen. Denkbar ist beispielsweise, dass der Wirkstoff in eine Matrix aus Hyaluronsäure oder seinen Deriva-

25 ten eingebettet ist. Die Wahl der Matrix, aber auch die Darreichungsform des Wirkstoffs beeinflusst stark das in vivo Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs. Eine Optimierung des Freisetzungsverhaltens kann aufgrund der sehr unterschiedlichen, das Freisetzungsverhalten beeinflussenden Größen nur am konkreten System erarbeitet werden. Anzumerken bleibt, dass der Ort der Beschichtung vorzugsweise so vorzugeben ist,

30 dass der Wirkstoff nahezu vollständig in das durch das Gefäß strömende Körpermedium und nicht in Richtung der anliegenden Gefäßwand abgegeben wird.

Nach einer zweiten Variante können Kavitäten, die den Wirkstoff enthalten, im Grundkörper eingearbeitet sein. Unter Kavitäten im Sinne der Erfindung werden Vertiefungen, Spalten oder auch Lochbohrungen in den Grundkörper des Implantats verstanden, die nicht vollständig von dem Grundkörper umschlossen sind, d. h. zumindest an einer Seite zugänglich sind. Der Wirkstoff befindet sich entweder in Reinform oder in eine Matrix eingebunden im Inneren der Kavität. Die Erzeugung derartiger Kavitäten ist - z. B. aus dem Bereich Stents - hinlänglich bekannt und kann beispielsweise mit Hilfe von Laserverfahren durchgeführt werden. Festzuhalten bleibt lediglich, dass das Körpermedium, welches durch oder um das erfindungsgemäße Implantat strömt, allmählich den Wirkstoff aus den Kavitäten herauslöst. Dieser Prozess beschleunigt sich mit fortschreitender Degradation des Grundkörpers. Gegenüber der Beschichtung ist in der Regel mit einer verzögerten Freisetzung zu rechnen.

Schließlich sieht eine weitere Variante des erfindungsgemäßen Implantats vor, dass der Grundkörper einen oder mehrere Hohlkörper enthält, in die der Wirkstoff eingebracht ist. Auch hier kann der Wirkstoff entweder als Reinsubstanz oder aber eingebettet in einer Matrix vorliegen. Hohlräume im Sinne der Erfindung sind vom Grundkörper vollständig umschlossene Räume, in die der Wirkstoff zuvor eingebracht wurde. Erst durch die allmähliche Degradation des Grundkörpers wird der Wirkstoff zugänglich und kann sich im vorbei strömenden Körpermedium lösen. Dementsprechend zeigt die vorliegende Variante im allgemeinen eine gegenüber den beiden zuvor geschilderten Varianten am stärksten verzögerte Wirkstofffreisetzung. Eine denkbare Variante sieht beispielsweise vor, den Grundkörper aus einem hohlen Draht zu formen, dessen Inneres mit dem Wirkstoff befüllt ist.

Alle drei vorgenannten Varianten lassen sich in beliebiger Weise kombinieren, sei es, um das Freisetzungsprofil eines einzelnen Wirkstoff zu

beeinflussen, oder sei es, um die Freisetzung verschiedener Wirkstoffe in vorgebbarer zeitlicher Abfolge zu steuern.

Die Implantate lassen sich problemlos mit an bekannten Techniken angelehnten Implantationssystemen in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß einbringen. So kann vorgesehen sein, dass das Implantat auf einem Ballon eines Ballonkathetersystems montiert wird. Der Katheter wird dann in bekannter Manier bis zum Implantationsort geführt. Anschließend wird der das Implantat tragende Ballon expandiert und das Implantat plaziert. Nach Deflation des Ballons wird der Katheter zurückgezogen und das Implantat verbleibt in fixierter Position am gewünschten Ort bis es zersetzt ist. Für die Zwecke der Einbringung des erfindungsgemäßen Implantats kann es vorteilhaft sein, wenn das Implantat einen dritten, gecrimpten Zustand auf dem Trägersystem einnehmen kann.

Ein dazu alternatives Implantationssystem kann aus mehreren, insbesondere drei oder vier, langgestreckten Nitinoldrähten bestehen, die sich unter lokal-thermischem Einfluss ausdehnen. Die Nitinoldrähte sind derart zum Implantat angeordnet, dass durch die Ausdehnung derselben eine Verankerung des Implantats am Implantationsort erzwungen werden kann. Das Implantationssystem eignet demnach besonders für Implantate, die die obig geschilderten Ankerelemente beinhalten.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und den dazugehörigen Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1a bis 1c schematische Darstellungen erfindungsgemäßer Implantate zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß und

Figuren 2a bis 2c schematische Schnittansichten durch Teilbereiche eines Implantats gemäß Figur 1a, 1b oder 1c in verschiedenen Varianten.

- 5 Die Figuren 1a bis 1c zeigen in stark schematisierter Weise Implantate 10, 30, 40, die zur Freisetzung von Wirkstoffen in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß geeignet sind.

10 Der Figur 1a ist eine erste Variante eines erfindungsgemäßen Implantats 10 zu entnehmen. Das Implantat 10 besteht aus einem rohrförmigen Grundkörper 12, der an seinen Stirnseiten 14 und 16 offen ist und der von dem Körpermedium durchströmt werden kann. Eine Strömungsrichtung des durch den Grundkörper 12 des Implantats 10 strömenden Körpermediums, insbesondere Blut, wird durch die beiden Pfeile 18, 20
15 angedeutet.

Die Figur 1b zeigt eine zweite Variante eines geeigneten Implantats 30. Der Grundkörper 32 ist als Hohlkörper ausgelegt, aber nicht in seiner Kontur dem Gefäß, in dem das Implantat 30 verankert werden soll, angepasst. In Strömungsrichtung – wiederum angedeutet durch die Pfeile 18, 20 - weist der Grundkörper Ein- und Auslässe 34, 36 auf. Das Körpermedium strömt im Gegensatz zur Variante der Figur 1a sowohl innen als auch außen durch bzw. um den Grundkörper 32. Zur Sicherung der relativen Lage des Implantats 32 im Körper sind an den Grundkörper
25 Ankerelemente 38 angeformt, die sich nach der Implantation an der Gefäßwand abstützen und aufgrund ihrer Formgebung einen Halt gewährleisten. Die Ankerelemente 38 sind im konkreten Fall zackenförmig ausgebildet, können jedoch auch andere Konturen annehmen. Ferner bestehen die Ankerelemente 38 zumindest weitestgehend aus einem biodegradierbaren Material. Die Ankerelemente 38 sind so ausgelegt, dass
30 eine Verankerung des Implantats 30 zumindest über den Freisetzungszeitraum von 90 Gew.%, insbesondere 95 Gew.% des Wirkstoffs sicherstellt ist. Eine konkrete Ausgestaltung der Ankerelemente 38 hängt u.a.

von den am Implantationsort herrschenden Strömungsverhältnissen, dem Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs und der Degradationscharakteristik des Grundkörpers 32 ab, so dass eine individuelle Adaption des Implantats 30 an die jeweilige Applikation zu erfolgen hat. Aus fertigungstechnischen Gründen sind die Ankerelemente 38 vorzugsweise aus demselben biodegradierbaren Material wie der Grundkörper 32 geformt und mit demselben einteilig verbunden.

Figur 1c zeigt schematisch eine dritte Variante des erfindungsgemäßen Implantats 40. Nach dieser Variante ist der Grundkörper 42 als eine geschlossene Struktur ausgebildet, d.h. nur die Außenwandungen des Grundkörpers treten unmittelbar nach der Implantation mit dem Körpermedium in Kontakt. Der dargestellte Grundkörper 42 hat eine netzartige Struktur und wird mit Hilfe von Ankerelementen 48 im Gefäß fixiert. Die sich zwischen den einzelnen Fäden des Netzes ergebenden Freiräume 50 werden von einer folienartigen Matrix überspannt, die den Wirkstoff enthält. Die Matrix kann beispielsweise durch Eintaschen des netzartigen Grundkörpers 42 in eine die Matrix enthaltende Lösung und anschließendes Trocknen des benetzten Grundkörpers 42 aufgebracht werden. Der Grundkörper 42 als auch die Matrix sind aus einem biodegradierbaren Material geformt.

Der Grundkörper 12, 32, 42 der Figuren 1a, 1b und 1c dient als Träger für einen, gegebenenfalls auch mehrere im Körpermedium freizusetzende Wirkstoffe. Während oder zumindest nach der Freisetzung des Wirkstoffs zersetzt sich der Grundkörper 12, 32, 42 weitestgehend vollständig, d. h. er besteht zumindest weitestgehend aus einem biodegradierbaren Material.

Als biodegradierbares Material für den Grundkörper 12, 32, 42 kommen insbesondere Legierungen der Elemente Magnesium, Eisen und Wolfram in Frage. Dabei weisen die genannten Elemente an den Legierungen jeweils Anteile von mindestens 50 Gew.%, bevorzugt mehr als 70

Gew.%, besonders bevorzugt mehr als 80 Gew.% auf. Besonders bevorzugt sind Magnesiumlegierungen, die Seltenerdmetalle und Yttrium enthalten, üblicherweise bezeichnet als Legierungen vom Typ WE. Unter letzteren hat sich der Werkstoff WE43 als besonders geeignet erwiesen, d. h. die Biodegradation des Wirkstoffs läuft kontrolliert ab, die bei der Degradation freigesetzten Abbauprodukte haben keinerlei oder allenfalls einen geringen toxischen Effekt und bei der Verarbeitung des Werkstoffs kann auf herkömmliche Bearbeitungstechniken für Magnesiumlegierungen zurückgegriffen werden.

Ferner sind Magnesiumlegierungen, die einen Gehalt von 1 und 30 Gew.% Lithium enthalten, wegen ihrer zu erwartenden hohen Biokompatibilität bevorzugt. Weiterhin sind Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,1 Gew.% bis 10 Gew.% Aluminium sowie Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,01 Gew.% bis 2 Gew.% Zirkonium wegen ihrer verarbeitungstechnischen, mechanischen und abbaurelevanten Eigenschaften besonders bevorzugt. Die genannten Bestandteile der Magnesiumlegierung - nämlich Seltenerdmetalle (E), Yttrium (W), Lithium (L), Aluminium (A) und Zirkonium (K) - können in beliebiger Kombination Bestandteil der Legierung sein, wobei in Klammern die normierten Kurzbezeichnung der Legierungsbestandteile nach ASTM angegeben sind. So können beispielsweise Legierungszusammensetzungen folgenden Typs verwendet werden: LWE, AL, LAE und LE, wobei die Letternfolge je nach verwendeter Legierungszusammensetzung auch permutiert sein kann.

Der Grundkörper 12 des Implantats 10 ist in der Figur 1a nicht näher strukturiert dargestellt. Üblicherweise liegt der Grundkörper 12 jedoch nicht als ein vollständig geschlossenes Rohr vor, sondern setzt sich vielmehr aus einer Vielzahl streben- oder drahtförmiger Strukturelemente zusammen. Ein solcher Aufbau ist besonders deshalb bevorzugt, weil damit die Einbringung des Implantats an den Implantationsort stark erleichtert wird. So kann bei entsprechender Ausgestaltung der Struktur-

elemente der Grundkörper 12 einen ersten, im Durchmesser geringeren, nicht-expandierten Zustand einnehmen und nach Aufweitung am Implantationsort einen zweiten, expandierten Zustand annehmen. Im nicht-expandierten Zustand des Implantats 10 ist verständlicherweise die Einführung des Implantats bis zum Implantationsort deutlich erleichtert. Dazu kann vorgesehen sein, dass das Implantat 10 auf einen Ballon eines Kathetersystems montiert wird. Der Ballonkatheter wird dann ganz analog zur Dilatation von Stents mit gleichartigen Systemen – in den Körper eingeführt und an der gewünschten Stelle wird durch Inflation des Ballons das Implantat 10 expandiert. Für die Zwecke der Einbringung des Implantats 10 kann es vorteilhaft sein, wenn das Implantat 10 einen dritten, gecrimpten Zustand auf dem Trägersystem einnehmen kann. Ferner können mit mechanischen Zug- oder Schubvorrichtungen oder mit Hilfe von thermischen Verformungen arbeitende Implantationssysteme zur Anwendung kommen. So können beispielsweise drei oder vier, langgestreckte Nitinoldrähte vorgesehen sein, die sich unter lokalthermischem Einfluss ausdehnen. Die Nitinoldrähte sind derart zum Implantat angeordnet, dass durch die Ausdehnung derselben eine Verankerung des Implantats am Implantationsort erzwingen. Das Implantationssystem eignet demnach besonders für Implantate, die die obig geschilderten Ankerelemente 38, 48 beinhalten.

Prinzipiell kann das Design der den Grundkörper 12 bildenden Strukturelemente eines Implantats 10 nach Figur 1a an bereits bekannte Stent-Designs angelehnt sein. Festzuhalten ist jedoch, dass das Implantat 10 keine Stützfunktion auszuüben braucht, d. h., dass der Stent sehr weich ausgelegt sein sollte, um Gefäßverletzungen vorzubeugen. Das Design dient der Verankerung im Gefäß und soll einem Mitreißen des Implantats 10 durch das Körpermedium vorbeugen. Die Elution des Wirkstoffs soll ferner nicht durch ein Einwachsen des Implantats 10 in die Gefäßwand behindert werden. Das Design kann daher zu diesem Zwecke angepasst werden, z. B. durch Oberflächenmodifikationen oder Beschich-

tungen mit antiproliferativen Substanzen an Stellen des Implantats 10, die mit der Gefäßwand in Berührung stehen.

Die Figuren 2a bis 2c zeigen in stark schematisierter Weise Schnitte durch die Implantate 10, 30, 40 gemäß den Figur 1a bis 1c, und zwar jeweils in einem Bereich, in dem der Grundkörper 12, 32, 42 als Träger eines Wirkstoffes 22 oder einer den Wirkstoff 22 enthaltenden Matrix agiert. Der Einfachheit halber wird nachfolgend nur Bezug auf die Variante des Implantats 10 nach Figur 1a genommen. Die aufgezeigten Maßnahmen lassen sich jedoch ohne weiteres auf andere Implantatsvarianten mit hiervon abweichender Formgebung übertragen.

In der Figur 2a ist der Wirkstoff 22 als Beschichtung 24 auf dem Grundkörper 12 aufgebracht. Sinnvollerweise liegt die Beschichtung 24 auf einer Innenseite des rohrförmigen Grundkörpers 12, so dass das strömende Körpermedium in Kontakt mit dem Wirkstoff 22 treten kann und diesen in gelöster Form in die nachgeordneten Gewebsbereiche zu eluieren vermag. Der Wirkstoff 22 kann in Reinform, beispielsweise als mikrokristallines oder amorphes Produkt, an dem Grundkörper 12 anhaften. Denkbar ist aber auch, dass der Wirkstoff 22 in eine Matrix eingebettet ist, um beispielsweise ein besseres Anhaften auf dem Grundkörper 12 zu ermöglichen und/oder die Freisetzung des Wirkstoffs 22 zu beeinflussen. Als Matrix kommt beispielsweise ein biodegradierbares Polymer wie Hyaluronsäure und seine Derivate in Frage.

Eine zweite Variante, die in Figur 2b dargestellt ist, sieht vor, Kavitäten 26 in den Grundkörper 12 des Implantats 10 einzubringen und diese mit dem Wirkstoff 22 oder einer den Wirkstoff 22 enthaltenen Matrix zu befüllen. Derartige Kavitäten 26 können beispielsweise mittels bekannter Laserverfahren erzeugt werden. Die Kavitäten 26 können in Form von Spalten, Bohrungen oder andere Geometrien verwirklicht werden. Der Wirkstoff 22 kann in die Kavitäten 26, beispielsweise durch Eintauchen in eine den Wirkstoff 22 enthaltene Lösung, Trocknen der Lösung und

Abblasen der außerhalb der Kavitäten 26 vorhandenen Wirkstoffablagerungen definiert eingebracht werden. Durch das vorbeiströmende Körpermedium wird der Wirkstoff 22 langsam aus den Kavitäten 26 gespült. Gleichzeitig wird dieser Prozess durch die allmähliche Degradation des Grundkörpers 12 forciert.

Eine dritte Variante des Implantats 10, die in Figur 2c dargestellt ist, sieht schließlich vor, dass der Grundkörper 12 einen Hohlraum 28 aufweist, in den der Wirkstoff 22 eingebracht ist. Erst nachdem die dem Körpermedium zugewandte Seite des Grundkörpers 12 abgebaut ist wird der Wirkstoff 22 in das Körpermedium eluiert. Ein solches System lässt sich beispielsweise durch Verwendung von Hohldrähten, in die durch Kapillarkräfte Lösungen des Wirkstoffs 22 eingebracht wurden, realisieren.

Es versteht sich von selbst, dass die genannten Maßnahmen zur Steuerung des Freisetzungsvermögens des Wirkstoffs 22 variiert werden können. Es ist zudem denkbar, dass nicht nur ein Wirkstoff, sondern mehrere Wirkstoffe und zwar auch zeitlich zueinander versetzt, freigesetzt werden können. Die Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe hängt dabei von der Wahl des Trägermaterials, der geometrischen Lage des Wirkstoffs auf dem Grundkörper (d. h., Beschichtung, Kavität oder Hohlraum), den Eigenschaften der möglicherweise den Wirkstoff enthaltenden Matrix sowie den rheologischen und anatomischen Gegebenheiten am Ort der Implantation ab. Die zuvor beschriebenen Varianten des erfindungsgemäßen Implantats eignen sich besonders für die Zwecke der Regional Drug Delivery (RDD).

Patentansprüche

- 5 1. Implantat (10, 30, 40) zur Freisetzung eines Wirkstoffs (22) in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß, wobei das Implantat (10, 30, 40) einen Grundkörper (12, 32, 42) umfasst, der aus einem biodegradierbarem Material als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs (22) besteht und der von dem Körpermedium innen und/oder außen umströmt wird.
- 10 2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32) zumindest bereichsweise aus einer biodegradierbaren Magnesium-, Eisen- oder Wolframlegierung besteht.
3. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung eine Legierung vom Typ WE ist.
- 15 4. Implantat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung eine Legierung vom Typ WE43 ist.
5. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung einen Gehalt von 1 und 30 Gew.% Lithium enthält.
- 20 6. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung einen Gehalt von 0,1 Gew.% bis 10 Gew.% Aluminium enthält.
7. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung einen Gehalt von 0,01 Gew.% bis 2 Gew.% Zirkonium enthält.
- 25 8. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung ein oder mehrere Legierungsbestandteile aus der Gruppe Seltenerdmetalle, Yttrium, Lithium, Aluminium und Zirkonium enthält.

9. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32) des Implantats (10, 30) so ausgebildet ist, dass er einen ersten, nicht-expandierten Zustand und einen zweiten, expandierten Zustand einnehmen kann.

5 10. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32)

- an seinen dem Gefäß zugewandten Seiten zumindest bereichsweise eine Beschichtung (24) und/oder
- eine oder mehrere Kavitäten (26) und/oder
- 10 - ein oder mehrere Hohlkörper (28)

aufweist, die den Wirkstoff (22) enthalten.

11. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32, 42) rohrförmig, zylindrisch, kugelförmig oder netzförmig ist.

15 12. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur regionalen Wirkstoffdarreichung (Regional Drug Delivery - RDD).

13. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Tumorbehandlung.

Zusammenfassung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat für die Freisetzung eines Wirkstoffs in einem von einem Körpermedium durchströmten Gefäß bereitzustellen. Die Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Implantat (10, 30, 40) zur Freisetzung eines Wirkstoffs (22) in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß gelöst, bei dem das Implantat (10, 30, 40) einen Grundkörper (12, 32, 42) umfasst, der aus einem biodegradierbarem Material als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs (22) besteht und der von dem Körpermedium innen und/oder außen umströmt wird.

Fig. 1a

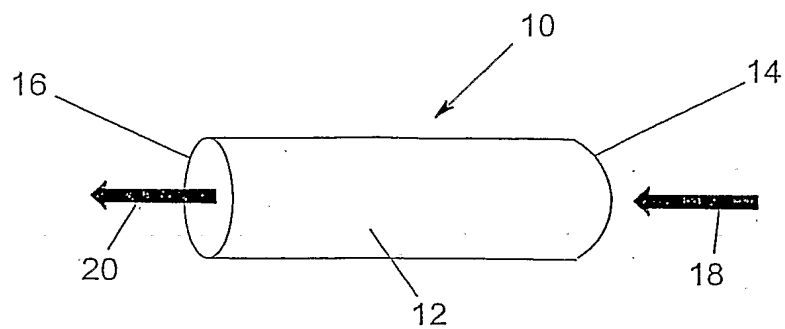


Fig. 1a

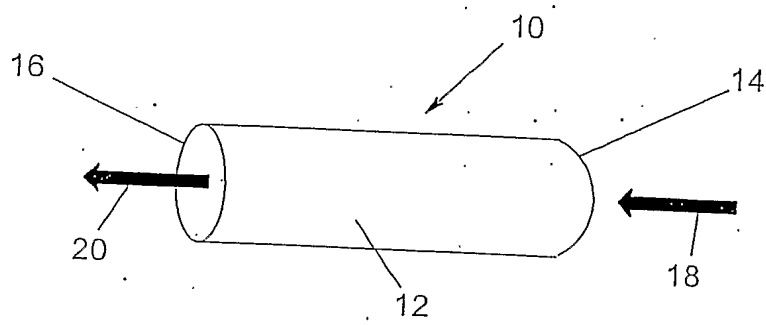


Fig. 1A

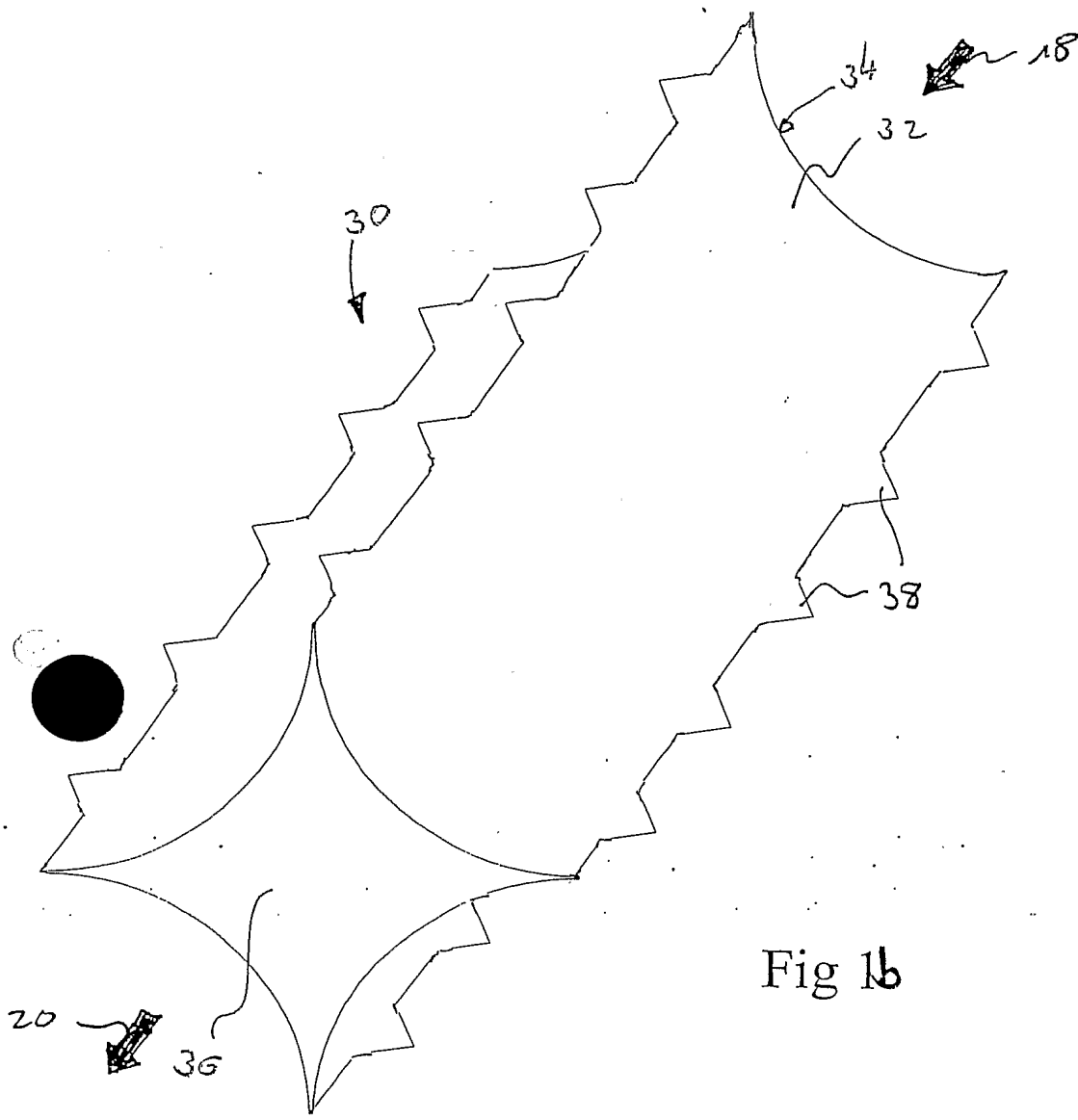


Fig 1b

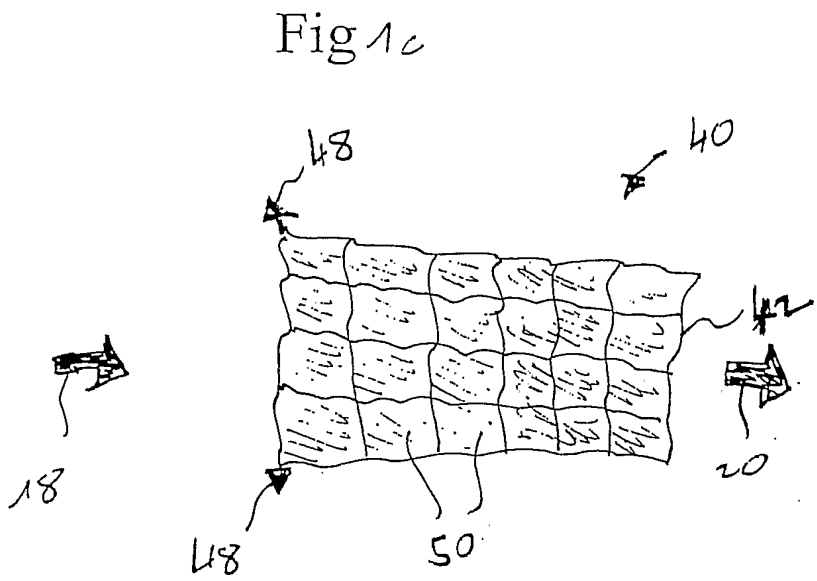


Fig 1c

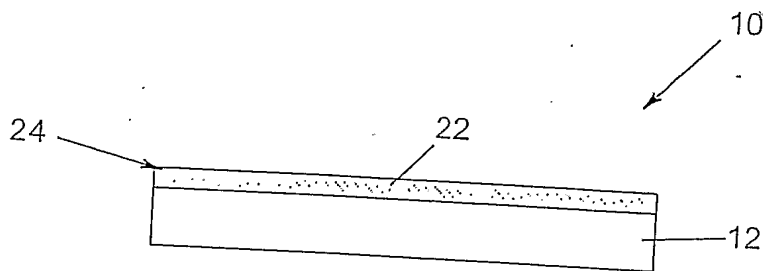


Fig. 2a

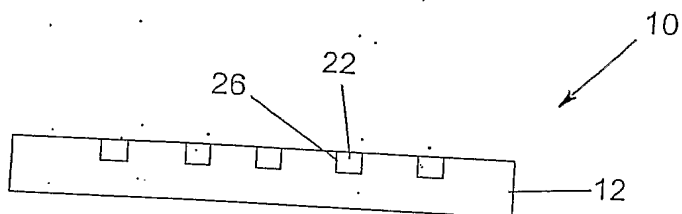


Fig. 2b

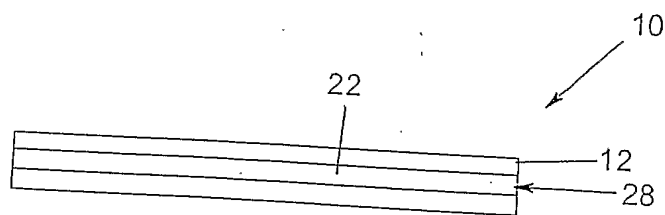


Fig. 2c